

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Санкт-Петербургский государственный университет"

Направление "Медицина"

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

Заведующая кафедрой

д.м.н., проф. Ниаури Д. А.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) У ЖЕНЩИН  
С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Выполнила:

студентка группы 13.С04-м

Пестун Евгения Михайловна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Джемлиханова Ляиля Харьясовна

Санкт-Петербург

2019 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов .....	3
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	
1.1 Бесплодие, структура и частота.....	6
1.2 Тиреоидные гормоны и репродуктивная система.....	8
1.3 Аутоиммунный тиреоидит.....	10
1.4 Нарушения репродуктивной функции и аутоиммунный тиреоидит.....	13
1.5 Субклинический и манифестный гипотиреоз и бесплодие.....	14
1.6 Субклинический гипотиреоз, носительство АТ к ТПО и невынашивание беременности.....	17
1.7 Клеточный иммунитет и неудачи ЭКО .....	19
1.8 Влияние терапии левотироксином на исход беременности при носительстве антител к тиреопероксидазе.....	20
1.9 Лечение АИТ и гипотиреоза у женщин с бесплодием.....	21
1.10 Влияние АИТ на состояние ооцитов, результаты оплодотворения и результативность ВРТ.....	23
Глава 2. Материалы и методы.....	25
Глава 3. Результаты исследования .....	29
Обсуждение результатов .....	58
Выводы .....	60
Список литературы .....	61
Приложения.....	68

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ**

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

TNF – фактор некроза опухоли

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АМГ – антимюллеровский гормон

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИМТ – индекс массы тела

МСЛ – маннан-связывающий лектин

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТТГ-РГ – тиреотропин-рилизинг-гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тетраiodтиронин (тироксин)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБНУ – федеральное государственное научное бюджетное учреждение

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Щитовидная железа является важным эндокринным органом, а тиреоидные гормоны оказывают влияние на половое развитие, менструальную функцию, фертильность, метаболические процессы, рост и дифференцировку тканей. Во время беременности важнейшей функцией щитовидной железы женщины является регуляция роста и дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза. Она заключается во влиянии на рост плода, формирование его центральной нервной системы и костного скелета, созревание легочной и почечной ткани, становление иммунной системы.

Заболевания щитовидной железы встречаются в 5-10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [1]. Среди этих заболеваний наиболее часто встречается аутоиммунный тиреоидит. Манифестный и субклинический гипотиреоз влияет на развитие недостаточности функции яичников и бесплодия [2]. У женщин с бесплодием распространенность АИТ значительно выше по сравнению с фертильными женщинами в той же возрастной группе [3]. Многочисленными исследованиями установлена связь между аутоиммунным тиреоидитом и неблагоприятными исходами беременности, включая самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, а также повышение уровня ранней неонатальной смертности - как при спонтанной беременности, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [4].

Данные о влиянии АИТ на эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) изучены не полностью. Существуют различные представления о влиянии АТ к ТПО на репродуктивную систему женщины, в частности, на состояние фолликулярного аппарата и эндометрия [1, 4, 14], что может прямо влиять на результат программ ВРТ. Также в литературе указывается на возможное эмбриотоксическое воздействие АТ к ТПО.

Несмотря на высокую частоту заболеваний щитовидной железы у женщин, данных о влиянии аутоиммунного тиреоидита на течение и исходы беременности, а также о роли субклинического гипотиреоза и носительства антител к щитовидной железе в исходах программ вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ЭКО+ИКСИ) в настоящее время недостаточно, что и определило цель настоящего исследования.

### **ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Целью данного исследования является определение результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с АИТ.

Для осуществления данной цели были определены следующие задачи исследования:

1. Изучить особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин с АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.
2. Оценить параметры стимуляции суперовуляции у женщин с АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.
3. Определить частоту наступления биохимической, клинической беременности после проведения программ ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин с АИТ и без патологии щитовидной железы.
4. Определить особенности течения беременности и частоту родов у женщин с АИТ и без патологии щитовидной железы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Бесплодие, структура и частота.

Бесплодие - это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года [5].

Частота бесплодных браков в среднем составляет 8–17% и является важной медико-социальной проблемой [6, 7].

В результате комплексного обследования бесплодных супружеских пар установлено, что женское бесплодие составляет 55 – 70%, мужское — 35–40%. Сочетание женского и мужского бесплодия встречается у 30–35% супружеских пар [7].

Различают следующие формы женского бесплодия:

- первичное бесплодие — отсутствие беременности в анамнезе;
- вторичное бесплодие — устанавливают при наличии беременности в прошлом (роды, аборты, внематочная беременность);
- абсолютное бесплодие — возможность возникновения беременности естественным путем полностью исключена (при отсутствии матки, яичников, маточных труб, аномалиях развития половых органов);
- относительное бесплодие — женщина и мужчина способны иметь детей каждый в отдельности, но при совместной жизни их брак бесплоден.

Кроме того, женское бесплодие подразделяют на врожденное (пороки развития, наследственно обусловленные нарушения гормонального контроля репродуктивной функции) и приобретенное (следствие неблагоприятного воздействия разнообразных внешних и внутренних причинных факторов на репродуктивную систему в постнатальном периоде) [7].

Классификация женского бесплодия по МКБ – 10:

- 1) Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

- 2) Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).
- 3) Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).
- 4) Женское бесплодие цервикального происхождения.
- 5) Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.
- 6) Другие формы женского бесплодия.
- 7) Женское бесплодие неуточненное.

Важными параметрами, влияющими на эффективность лечения бесплодия, являются возраст женщины и продолжительность бесплодия в браке[8]. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о том, что репродуктивный возраст женщины ограничен. Так, если в популяции у женщин до 30 лет в течение одного года регулярной половой жизни без предохранения спонтанная беременность наступает в 80% случаев, до 40 лет — в 25%, то после 40 лет — не более чем в 10% случаев [9, 10].

Эндокринное бесплодие является одной из самых распространенных форм бесплодия. Частота составляет 25% в структуре бесплодия [10, 11]. Оно характеризуется отсутствием беременности, связанное с нарушением овуляции: ановуляцией (отсутствием овуляции) или олигоовуляцией (редкими овуляциями). Оно формируется из-за нарушения на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Другие патологические состояния со стороны эндокринной системы, такие как гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром Кушинга также могут приводить к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, формированию ановуляции и бесплодия [12].

ВОЗ классифицирует нарушения овуляции на 4 группы:

Группа I: гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (например, функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм);

Группа II: нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (например, синдром поликистозных яичников – СПКЯ, нарушение регуляции функции яичников центрального генеза, например, функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз, гипоталамические нарушения);

Группа III группа: гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (например, преждевременная недостаточность яичников, дисгенезия гонад);

Группа IV: гиперпролактинемия [11, 13].

Основным методом достижения беременности при эндокринных формах бесплодия – стимуляция овуляции. Лечение бесплодия в программах ВРТ рекомендуется при неэффективности циклов овариальной стимуляции или при наличии других факторов бесплодия (трубного, мужского) [7].

## **1.2. Тиреоидные гормоны и репродуктивная система**

Тиреоидные гормоны (Т4 и Т3, субстратом для синтеза которых является йод) оказывают влияние на половое развитие, менструальную функцию, фертильность, метаболические процессы, рост и дифференцировку тканей. Важнейшая функция ЩЖ женщины – обеспечение адекватного эмбриогенеза – влияние на рост плода, формирование его центральной нервной системы (ЦНС) и костного скелета, созревание легочной и почечной ткани, становление иммунной системы. Взаимосвязь тиреоидных гормонов и репродуктивной системы женщины осуществляется как напрямую - через рецепторы к тиреоидным гормонам в яичниках, так и опосредованно – за счет влияния на выработку глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), пролактина и ГнРГ [1, 14].



Механизмы регуляции тиреоидной и репродуктивной функции тесно взаимосвязаны, т.к. в ней принимают участие тропные гормоны гипофиза: ЛГ, ФСГ, пролактин и тиреотропный гормон (ТТГ), находящиеся под контролем гипоталамуса и частично коры головного мозга. Тиреотропин-рилизинг гормон стимулирует секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина, поэтому длительно существующий гипотиреоз может приводить к гиперпролактинемии [1, 2, 14].

Рецепторы к ТТГ и ТЗ обнаружены в ооцитах и клетках гранулезы. Тиреоидные гормоны регулируют влияние ФСГ и ЛГ на выработку стероидных гормонов, стимулируют морфологическую дифференцировку клеток гранулезы, секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом; влияют на оплодотворение ооцитов, качество и жизнеспособность эмбрионов, адекватную дифференцировку трофобласта [1, 14, 15]

Тиреоидные гормоны стимулируют синтез ГСПГ в печени, который связывает эстрадиол, тестостерон и 5 $\alpha$ -дигидротестостерон. При гипотиреозе наблюдается снижение ГСПГ, что может приводить к нарушениям менструальной и репродуктивной функций.

Для ЛГ, ФСГ, ХГЧ и ТТГ характерно структурное сходство, они представляют собой сложные гликопротеиды, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Структура их  $\alpha$ -субъединиц одинакова, а  $\beta$ -субъединица специфична для каждого гормона и определяет их лютеинизирующую, фолликулостимулирующую и тиреотропную активность. Их структурное сходство свидетельствует об их происхождении из одного предшественника в процессе эволюции и о возможности влияния изменения содержания одних гормонов на другие. Хорионический гонадотропин аналогичен по структуре  $\alpha$ -субъединице тиреотропного гормона (ТТГ), оказывает ТТГ-подобные эффекты и стимулирует выработку гормонов щитовидной железой, что сопровождается повышением их уровня и по принципу «обратной связи» – снижением уровня ТТГ.

Эстрогены стимулируют продукцию в печени тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Гиперэстрогенемия как эндогенная (например, при беременности), так и экзогенная (использование индукторов овуляции, препаратов эстрогенов) приводит к повышению уровня ТСГ, связыванию с ТСГ большего количества свободных гормонов щитовидной железы, снижению их концентрации в крови и, как следствие, к повышенной стимуляции щитовидной железы [1, 2, 14, 16].

### **1.3. Аутоиммунный тиреоидит**

АИТ является самым частым эндокринным заболеванием среди женщин, встречается в 15-20 раз чаще, чем у мужчин и поражает примерно 5-15% женщин репродуктивного возраста [14, 17]. Не менее серьезной проблемой являются субклинические формы заболевания [18], которые отличаются большой распространенностью, но их нелегко выявить без специальных программ скрининга [19]. В последние несколько десятилетий были расширены знания о дисфункции щитовидной железы, связанной с беременностью.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы – аутоиммунный тиреоидит (АИТ), являющийся основной причиной развития гипотиреоза, и болезнь Грейвса (БГ), протекающая с тиреотоксикозом, могут приводить к развитию патологии в репродуктивной системе женщин в виде нарушений менструального цикла, бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода и новорожденного [1, 4, 14].

В настоящее время доказана роль генетической предрасположенности к данному заболеванию. Атрофический вариант АИТ ассоциирован с гаплотипом HLA-DR3, а гипертрофический вариант с DR5 HLA-системы. Также выделяется роль факторов окружающей среды [20].

Среди тиреоид-специфических генов главными в развитии аутоиммунных нарушений щитовидной железы являются гены, кодирующие ТГ (локализуется в длинном плече 8 хромосомы) и рецепторы ТТГ (TSHR, локализуется в длинном плече 14 хромосомы). Полагают, что эти гены помимо участия в развитии функциональных нарушений щитовидной железы, играют ключевую роль в выработке антител к ней [21].

Результаты ряда исследований на животных свидетельствуют также о роли фетального микрохимеризма, т.е. о присутствии фетальных клеток в кровотоке, органах и тканях женщины (в т.ч. в щитовидной железе), которые могут многие годы персистировать в ее организме и служить не только триггером развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, но и фактором ранних репродуктивных потерь [14, 22]. Микрохимеризм (МХ) представляет собой присутствие в тканях и/или кровеносной системе организма-хозяина небольшого количества генетически отличных клеток, способных к длительному персистированию. Данное состояние может развиваться вследствие двустороннего клеточного обмена во время нормально протекающей беременности между организмом матери и плода. Согласно одной из гипотез, МХ рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что клетки-химеры способны провоцировать реакции по типу “трансплантат против хозяина” и “хозяин против трансплантата”. Ряд исследований посвящен изучению роли МХ в патогенезе аутоиммунных тиреопатий.

По мнению Т. Lerez (2014 год), фетальные клетки, представленные цитотоксичными  $CD^{8+}$  Т-лимфоцитами, разрушают тироциты с последующим развитием гипотиреоза. Последующие исследования подтвердили высокую распространенность микрохимеризма в ткани ЩЖ у лиц с аутоиммунными тиреопатиями [23].

При АИТ происходит медленное разрушение функциональной ткани щитовидной железы в процессе ее иммунного воспаления [24]. Патогенез

АИТ характеризуется нарушениями как клеточного, так и гуморального видов иммунитета. Наибольшую роль в звене гуморального иммунитета играют АТ к ТГ и АТ к ТПО. Патогенез клеточного иммунитета выражается в лимфоидной инфильтрации Т и В-лимфоцитами. Также на данный момент выделяется роль цитокинов в патогенезе АИТ [25].

Цитокины - это белки малых размеров, синтезируемые различными типами клеток. Их основная функция заключается в регулировании (как правило, провоспалительном) иммунного ответа. Подчёркивается роль цитокинов в инициировании аутоиммунных реакций. Более того, они влияют на функцию других клеток, кроветворение, опосредуют воспаление, заживление ран. Различные исследования продемонстрировали наличие провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в фолликулярных клетках щитовидной железы. Встраиваясь туда, они запускают воспалительный ответ, стимулируя Т- и В-лимфоциты и, таким образом, играют ключевую роль в патогенезе АИТ [25, 26].

Нарушения выработки тиреоидных гормонов классифицируются как формы гипотиреоза (положительный титр антител к ткани щитовидной железы, субклинический или манифестный гипотиреоз), тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит. Также к патологическим состояниям относится выявление узлов щитовидной железы, рака и йодной недостаточности. В структуре заболеваемости отдельное место занимает послеродовой тиреоидит, который относится к проявлениям дисфункции щитовидной железы в первый год после родов или выкидыша, когда известный иммуносупрессивный эффект беременности исчезает [27].

Критерием включения в группу высокого риска по заболеваемости щитовидной железы у женщин могут быть: наличие в анамнезе нарушений функции щитовидной железы, зоба, положительного титра антител к щитовидной железе, операции на щитовидной железе, возраст более 30 лет,

наследственный анамнез заболевания щитовидной железы, наличие клинических признаков или симптомов гипотиреоза, диагностированный сахарный диабет 1 типа или любое другое аутоиммунное заболевание, прерывания беременности в анамнезе, недоношенные беременности или бесплодие, патологическое ожирение, лечение литием, амиодароном или недавнее введение йодированного контраста и проживание в районе с дефицитом йода от умеренного до тяжелого [2, 26, 28].

#### **1.4. Нарушения репродуктивной функции и аутоиммунный тиреоидит.**

АИТ у женщин с бесплодием является объектом многочисленных исследований. Влияние дисфункции щитовидной железы на зачатие, течение беременности и её исход является актуальной проблемой. По оценкам, примерно 8-12% всех потерь беременности являются результатом нарушений эндокринных факторов [2, 29]. У около 10% женщин встречается аутоиммунное поражение щитовидной железы, несмотря на эутиреоз [30].

В некоторых исследованиях была выявлена связь между АИТ, эндометриозом и недостаточностью яичников. У женщин с генитальным эндометриозом отмечен значительно повышенный относительный риск развития АИТ. Сообщается о распространенности эндометриоза у женщин с АИТ в 25% случаев против 14% у контрольной группы, в другом исследовании сообщено о распространенности в 44% случаев против 9%. [31, 32].

Генитальный эндометриоз часто ассоциируется с различными иммунологическими изменениями, такими как наличие аутоантител к антигенам эндометрия, отложения комплемента, снижение концентрации клеток - естественных киллеров и цитотоксическое воздействие на аутологичный эндометрий. Тесная взаимосвязь антитиреоидных АТ с генитальным эндометриозом является отражением современной концепции о

существенном вкладе иммунологических нарушений в патогенез бесплодия при эндометриозе [1, 14, 33].

В одном из исследований была обнаружена связь между АИТ и преждевременной недостаточностью яичников, что может быть связано с общей аутоиммунной этиологией [34].

Также была отмечена взаимосвязь между титром АТ к ТПО и увеличением частоты обнаружения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ): у женщин с СПКЯ в возрасте 28–35 лет выявляется больший уровень АТ к ТПО, чем в других возрастных группах [35].

Взаимосвязь СПКЯ и гипотиреоза вследствие АИТ также может являться вполне закономерной. Длительно существующий некомпенсированный гипотиреоз при СПКЯ может приводить к повышению концентрации свободных андрогенов в крови за счет снижения уровня ГСПГ. Это может приводить к гиперандрогении, которая является неотъемлемым компонентом патогенеза ановуляции при СПКЯ [1, 14].

### **1.5. Субклинический и манифестный гипотиреоз и бесплодие**

Ключевое значение при гипотиреозе имеет дефицит тиреоидных гормонов, которые необходимы для обеспечения основного обмена, тканевого дыхания и клеточного роста большинства активно функционирующих клеток и тканей, в том числе всех без исключения структур репродуктивной системы [1, 3].

Патогенетически гипотиреоз подразделяют на первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический). Наибольшее клиническое значение и распространенность имеет первичный гипотиреоз, который развивается вследствие деструкции самой щитовидной железы. Чаще всего первичный гипотиреоз наступает в результате АИТ, реже – после операций на щитовидной железе и терапии радиоактивным йодом.

Вторичный и третичный гипотиреоз, развивающиеся вследствие дефицита ТТГ и тиреотропин-рилизинг-гормона, наблюдают редко, их дифференциальная диагностика в клинической практике представляет значительные трудности, в связи с чем их часто объединяют термином «центральный гипотиреоз». Причины центрального гипотиреоза – разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или ТТГ-РГ вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной области; нарушения синтеза ТТГ и ТТГ-РГ, обусловленного либо мутациями генов рецептора ТТГ-РГ,  $\beta$ -субъединицы ТТГ, гена Pit-1, либо медикаментозными или токсическими воздействиями на гипоталамо-гипофизарную область. Центральный гипотиреоз в подавляющем большинстве случаев сочетается с недостаточностью других тропных функций аденогипофиза, т.е. встречается при гипопитуитаризме. У женщин репродуктивного возраста наиболее часто диагностируют первичный гипотиреоз, развившийся из-за деструкции самой щитовидной железы, обусловленной АИТ [1, 2, 14].

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

1. Субклинический – характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина (Т4 свободный), бессимптомное течение или только неспецифические симптомы.
2. Манифестный – повышенный уровень ТТГ при сниженном уровне Т4 свободного, характерные для гипотиреоза неспецифические симптомы присутствуют, однако возможно и бессимптомное течение:
  - а) компенсированный,
  - б) декомпенсированный.
3. Осложненный – развернутая клиническая картина гипотиреоза, имеются тяжелые осложнения – сердечная недостаточность, полисерозиты, вторичная аденома гипофиза, микседематозная кома и т.д [4, 14].

Ювенильный гипотиреоз вызывает задержку полового развития. Гипотиреоз у взрослых женщин вызывает расстройства овуляции,

галакторею, гирсутизм, аменорею и / или менометраррагию из-за нарушений секреции ЛГ. При снижении выработки ЛГ происходит неадекватная секреция прогестерона жёлтым телом [36, 37]. Считается, что изменения в шейке матки, такие как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), являются следствием снижения чувствительности к эстрогенам при низком уровне ТЗ и Т4 и увеличения ТТГ в плазме [38].

Одним из проявлений гипотиреоза является субклиническая форма с более высоким уровнем ТТГ и нормальным уровнем тироксина (Т4).

Существенное значение имеет развивающееся при гипотиреозе уменьшение уровня ГСПГ, что приводит к повышению уровня свободных фракций тестостерона и эстрадиола в плазме крови, при этом уменьшается концентрация общих и связанных фракций этих гормонов. Повышение концентрации свободных фракций андрогенов способствует нередкому сочетанию гипотиреоза с андрогензависимой дермопатией.

Гипотиреоз приводит к нарушению биосинтеза и периферического метаболизма эстрогенов с образованием их менее активных фракций, не обеспечивающих адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов. Уровень гонадотропинов при гипотиреозе, как правило, не изменен. Некомпенсированный гипотиреоз может приводить к снижению либидо, хронической ановуляции и дисфункциональным маточным кровотечениям. Длительный дефицит тиреоидных гормонов способствует развитию вторичной гиперпролактинемии, галактореи, олигоменореи или аменореи, хронической ановуляции. Эти нарушения связаны с гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона и его сочетанным стимулирующим эффектом на продукцию ТТГ и пролактина. У всех пациенток с гиперпролактинемией принято исследовать концентрацию ТТГ в плазме крови независимо от наличия или отсутствия клинических признаков гипотиреоза.



Кроме того, дефицит ТЗ нарушает образование дофамина, необходимого для нормальной импульсной секреции ГнРГ. Как гиперпролактинемия, связанная с повышенной продукцией ТТГ, так и стойкое нарушение импульсной секреции ГнРГ приводят к снижению ответа ЛГ и неадекватной функции желтого тела.

Традиционно гипотиреоз считали возможной причиной женского бесплодия. На сегодняшний день современные методы гормонального исследования позволяют выявлять минимальный дефицит тиреоидных гормонов, который в ряде случаев может не препятствовать наступлению беременности. Длительно некомпенсированный манифестный гипотиреоз, как правило, приводит к бесплодию вследствие овуляторной дисфункции, в то время как при субклиническом гипотиреозе овуляция и оплодотворение часто не нарушены, но необходимо обращать внимание на уровень антитиреоидных антител, которые, по данным исследований, могут быть причиной невынашивания беременности.

Таким образом, выявление и адекватную компенсацию гипотиреоза необходимо проводить на этапе планирования беременности и перед проведением программ ВРТ у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности [1, 2, 14, 24, 30].

#### **1.6. Субклинический гипотиреоз, носительство АТ к ТПО и невынашивание беременности.**

Субклинический гипотиреоз может вызвать прерывание беременности на раннем сроке, гестационную гипертензию или преэклампсию, преждевременные роды, низкий вес плода при рождении, отслойку плаценты и послеродовое кровотечение [2, 38].

Исследования показывают, что субклинический гипотиреоз во время беременности связан с невынашиванием беременности, и более высокий уровень ТТГ обнаружен у женщин, у которых произошел самопроизвольный аборт [39, 40, 41]. Возможно, носительство АТ к ТПО и АТ к ТГ оказывает

прямое эмбриотоксическое влияние на трофобласт, препятствуя его инвазии и ограничивая нормальное развитие плода. Об этом могут свидетельствовать результаты экспериментального исследования: у мышей, иммунизированных человеческим тиреоглобулином, была отмечена патологическая выработка антител к тиреоглобулину и иммунное распознавание тиреоглобулина и плацентарных антигенов этими антителами, что сопровождалось снижением массы плода и плаценты, приводило к остановке развития беременности [42].

Наличие АТ к ТПО тесно связано с развитием послеродового тиреоидита и в долгосрочной перспективе – манифестного гипотиреоза. Недавнее исследование показало, что положительный титр антител к щитовидной железе в первом триместре был более значимым фактором риска пренатальной смерти, чем уровень тиреоидных гормонов [15]. В другом исследовании [43] был сделан противоположный вывод, где даже слегка повышенный уровень ТТГ, тем не менее оставшийся в пределах референсных значений, был связан с увеличением частоты выкидышей, и связи между этим явлением и аутоиммунным поражением щитовидной железы выявлено не было. Исследование [44], опубликованное в 2013 году, показывает, что функциональный дефицит маннан-связывающего лектина (МСЛ) был связан с неблагоприятным исходом беременности, а на уровне МСЛ в сыворотке крови в первом триместре беременности влияет уровень аутоантител к щитовидной железе. Обнаружено, что дефицит МСЛ связан с продукцией антифосфолипидных антител и предрасполагает к тромботическим явлениям, повышая тем самым риск поздней потери беременности. Мета-анализ проспективных когортных исследований включал одиннадцать исследований с участием 35 467 участников [45], которые показали, что присутствие АТ к ТПО у беременных женщин значительно повышает риск преждевременных родов. В исследовании, проведенном с участием беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом, одним из результатов явились преждевременные роды, определяемые как

родоразрешение до 37 недели беременности. Другими же исходами стали преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, мертворождение. Также встречались осложнения неонатального периода, которые проявлялись как дистресс плода или желтуха [46].

Дети, рожденные от матерей с гипотиреозом, имеют пониженный коэффициент интеллекта. Основная роль нормальной функции щитовидной железы была также продемонстрирована в исследовании, где было показано, что процент ранней антенатальной гибели плода снизилась с 31% у женщин с гипотиреозом во время зачатия до всего 4% у тех женщин с гипотиреозом, у которых беременность с первых дней проходила с получением заместительной гормональной терапии левотироксином и, как следствие, с эутиреоидным статусом [15]. У женщин, которых базальный уровень ТТГ был  $>2,5$  мМЕ/л, вероятность наступления беременности была ниже [47]. Женщины с гипотиреозом имеют значительно меньшую вероятность наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с пациентами с эутиреозом [48]. Субклинический или манифестный гипотиреоз отрицательно влияет на развитие плода во время беременности и на уже новорожденного, что приводит к серьезным последствиям, поэтому необходим рутинный скрининг, особенно у женщин, пытающихся достичь беременности с помощью ЭКО. Уровень ТТГ у матери, определённый до наступления беременности, позволяет прогнозировать риск развития гипотиреоза во время беременности, особенно у женщин, планирующих ЭКО [2, 47].

### **1.7. Клеточный иммунитет и неудачи ЭКО**

Нарушения иммунной системы у женщин с бесплодием и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы можно расценивать как проявление синдрома репродуктивных аутоиммунных потерь, характеризующегося достоверным повышением уровней антитиреоидных АТ, АТ к фосфолипидам и кофакторам (к кардиолипину, фосфатидилсерину,

$\beta$ 2-гликопротеину-1), антиовариальных АТ и АТ к ХГЧ; уровня натуральных киллеров (CD56+, CD16+56+) и В-лимфоцитов (CD19+, CD19+CD5<sup>+</sup>), по сравнению с женщинами без патологии ЩЖ, при этом уровень CD19<sup>+</sup> и CD5<sup>+</sup> положительно коррелирует с числом неудачных попыток ЭКО [1, 14, 49].

В эндометрии женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы в фазу пролиферации отмечаются; воспалительноподобные изменения с образованием рассеянной лимфоцитарной инфильтрации стромы и увеличением числа CD138+, CD56+, CD68+ клеток; усиление апоптоза клеток (Araf-1) в эпителии и строме эндометрия. В период «окна имплантации» выявлено трёхкратное снижение экспрессии ключевого маркера рецептивности - LIF, что может являться причиной неудач имплантации [50].

#### **1.8. Влияние терапии левотироксином на исход беременности при носительстве антител к тиреопероксидазе.**

В 2017 году в клинических рекомендациях Американской Тиреоидной Ассоциации было опубликовано сообщение о том, что терапия левотироксином натрия предупреждает риск невынашивания беременности у женщин с носительством АТ к ТПО. Но, согласно данным многоцентрового плацебо-контролируемого исследования [51], не обнаружено убедительных данных, показывающих различия частоты невынашивания беременности у женщин с носительством антител, принимающими левотироксин натрия или плацебо. Также не было показано снижения частоты преждевременных родов у женщин, получающих заместительную терапию. Согласно исследованию, в котором принимали участие женщины, обратившиеся для лечения бесплодия методом ВРТ, не было обнаружено различий в показателях беременности у женщин с антитиреоидными антителами или без них. Повышенная частота

самопроизвольного аборта наблюдалась у женщин с положительным титром АТ к ТПО по сравнению с женщинами, у которых АТ к ТПО находились в пределах референсных значений. Но стоит отметить, что у женщин с повышенным содержанием АТ к ТПО в плазме крови, получавших заместительную терапию левотироксином, не было различий в частоте самопроизвольного прерывания беременности по сравнению с женщинами, у которых не наблюдалось антитиреоидных антител [52].

### **1.9. Лечение АИТ и гипотиреоза у женщин с бесплодием**

Носительство антитиреоидных антител без нарушения функции щитовидной железы не требует лечения. Исследование динамики уровня АТ к ТПО с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

Лечение беременных женщин с положительным титром антител к тиреопероксидазе и медикаментозным эутиреозом по-прежнему считается неэффективным. Согласно исследованию, в котором для лечения АИТ с целью уменьшения уровня АТ к ТПО применяли аспартат селена, иммунологическим подтверждением его положительного влияния явилось снижение содержания АТ к ТПО [53]. Но было показано, что лечение селеном не принесло пользы при преэклампсии и преждевременных родах. Тем не менее, поскольку женщины с положительным титром АТ к ТПО и эутиреозом в первом триместре имеют повышенный риск развития гипотиреоза в ходе беременности, рекомендуется постоянный мониторинг ТТГ во время беременности [54].

При выявленном гипотиреозе показано использование заместительной терапии препаратами левотироксина натрия из расчета 1,6-1,8 мкг/кг массы тела. Его потребность возрастает очень рано (4-6 недель), продолжает увеличиваться к середине беременности (16-20 недель). В исследовании из 394 бесплодных женщин 23,9% наблюдался гипотиреоз ( $ТТГ > 4,2$  мМЕ/л), а

после заместительной терапии левотироксином 76,6% бесплодных женщин забеременели в течение 6 недель до 1 года [55, 56]. Проведение программ ВРТ возможно только при условии достижения стойкой компенсации гипотиреоза (уровень ТТГ  $<2,5$  мЕд/л). Низконормальный уровень ТТГ до зачатия снижает риск его повышения в I триместре беременности. При наступлении беременности повышается потребность в левотироксине натрия, и его доза должна быть увеличена на 25-30% сразу при подтверждении беременности по положительному тесту. Степень увеличения дозы левотироксина натрия, которая во время беременности обеспечит поддержание нормального уровня ТТГ, значительно индивидуально варьирует и зависит от этиологии гипотиреоза, а также от уровня ТТГ до наступления беременности. Адекватной компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ у беременной в соответствии с триместр-специфическими референсными диапазонами: в I триместре 0,1-2,5 мЕд/л; во II триместре 0,2-2 мЕд/л; в III триместре 0,3-3 мЕд/л [55].

У женщин с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, уровень ТТГ рекомендуется определять 1 раз в 4 недели в первой половине беременности, поскольку именно в это время чаще всего требуется изменение дозы препарата. В дальнейшем мониторинг адекватности дозы левотироксина натрия осуществляется по уровню ТТГ и  $fT_4$  не реже чем 1 раз в 30-40 дней в течение беременности. Препараты левотироксина натрия принимаются ежедневно утром натощак за 30 мин до завтрака. Учитывая, что некоторые лекарства могут значительно снижать биодоступность левотироксина натрия (например, кальция карбонат, препараты железа), прием любых других препаратов следует по возможности перенести на 4 ч после приема левотироксина натрия. При определении содержания  $T_4$  свободного у беременных, находящихся на заместительной терапии левотироксином натрия, перед забором крови для гормонального анализа не следует принимать препарат за 48 часов до исследования, поскольку в этом случае результаты исследования будут завышены. При

исследовании только уровня ТТГ прием левотироксина натрия не отражается на результатах исследования [1, 14].

#### **1.10. Влияние АИТ на состояние ооцитов, результаты оплодотворения и результативность ВРТ.**

Сообщается, что АТ к ТПО могут нарушать структуру ооцита и тем самым препятствовать оплодотворению. В недавнем исследовании [57] проверялось, присутствуют ли анти тиреоидные антитела в фолликулярной жидкости у бесплодных женщин с эутиреоидным гормональным статусом и положительным титром АТ к ТПО, перенесших программу ВРТ (в частности, ЭКО) и различаются ли исходы ЭКО у исследуемой группы женщин с АИТ по сравнению с контрольной группой. Было показано, что характеристики фолликулярной жидкости, обеспечивающей гомеостаз и имеющей наибольшее значение для развивающихся ооцитов, зависят от гормонов щитовидной железы. У женщин с АИТ антитела к тиреопероксидазе были обнаружены в фолликулярной жидкости, обеспечивая опосредованную антителами цитотоксичность в растущем фолликуле и повреждение созревающего ооцита. Анти тиреоидные антитела вызывают повреждения блестящей оболочки, непосредственно связываясь с её антигенами, нарушая ее функциональную роль. [14]. Также имеются исследования, что анти тиреоидные антитела могут оказывать прямое негативное влияние на качество эмбриона. В ряде сообщений было показано, что АТ к ТПО и АТ к ТГ обнаруживаются на поверхности эмбриона [58]. Так как блестящая оболочка становится мишенью для анти тиреоидных антител, это существенно снижает число эмбрионов хорошего качества, частоту оплодотворения и, соответственно, частоту наступления беременности у женщин с высокими уровнями анти тиреоидных АТ. Пациенткам с высокими уровнями антител и повторными неудачными попытками ЭКО рекомендуют проведение оплодотворения методом ИКСИ, который исключает непосредственное взаимодействие сперматозоидов и блестящей оболочки,

что может улучшить исходы программ ВРТ [59, 60]. По данным Карлович Н.В., риск спонтанного аборта в первом триместре беременности у женщин с бессимптомным аутоиммунным тиреоидитом в 2-4 раза выше, чем у женщин без тиреоидной патологии [4, 36, 38]. АИТ ассоциируется с нарушением клеточного и гуморального иммунного ответа у женщин с невынашиванием беременности [61]. Также при биопсии эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием эндометрия было показано увеличение числа Т-клеток в эндометрии в исследованиях, оценивавших исходы беременности у женщин с АИТ, получавших иммуноглобулины. Исследование, проведенное на 3593 женщинах, показало увеличение частоты преждевременных родов (ранее 34 недели беременности) и респираторного дистресс-синдрома новорожденных у женщин с положительным титром антител к щитовидной железе [62]. Женщины с положительным титром АТ к ТПО и АТ к ТГ имеют повышенный в 3-5 раз риск самопроизвольного аборта, отслойки плаценты, преэклампсии, преждевременных родов, потери плода, привычного невынашивания и, возможно, респираторного дистресс-синдрома новорожденных [63]. Первым, кто описал связь между АИТ и ВРТ, были Stagnaro-Green и соавторы, указывающие на увеличение частоты выкидышей в 3-5 раз у женщин с АИТ. Уровень гормонов щитовидной железы и титр АТ к ТПО должны быть определены у бесплодных женщин до проведения цикла ВРТ [64].

Таким образом, в настоящее время сведения о влиянии АИТ на эффективность программ ВРТ недостаточны. Патогенез и исходы влияния антитиреоидных антител на репродуктивную систему женщины до и во время беременности является предметом активного изучения.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 женщин с подтвержденным диагнозом АИТ, и 60 пациенток без патологии щитовидной железы(контрольная группа), проходившие лечение бесплодия в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта» в период с 2016 по 2017 год, которым было выполнено ЭКО или ЭКО/ИКСИ с последующим переносом эмбрионов в полость матки.

Критериями включения в исследование являлись:

- Возраст от 18 до 43 лет;
- Наличие данных об уровне тиреотропного гормона в пределах референсных значений, который должен составлять от 0,2 до 4,2 мЕд/л;
- Наличие данных об уровне антител к тиреопероксидазе;
- Наличие данных о результате проведенного лечения с помощью ЭКО или ЭКО/ИКСИ с последующим переносом эмбриона в полость матки,подтвержденных биохимическим методом.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Наличие противопоказаний к проведению лечению бесплодия методами ВРТ (в соответствии с приказом МЗ РФ №107н от 2012 г.)
- отсутствие ответа яичников на проводимую стимуляцию суперовуляции;
- толщина эндометрия на момент переноса менее 7 мм;
- наличие тяжёлых форм эндометриоза;
- отмена переноса эмбрионов в полость матки в исследуемом цикле контролируемой стимуляции суперовуляции;
- отсутствие данных, подтвержденных биохимическим методом о результате проведенного лечения с помощью ЭКО или ЭКО/ИКСИ.

В ходе исследования было проведено анкетирование историй болезни пациенток по специально разработанному опроснику, учитывающему клинико-анамнестические данные женщин и основные особенности проведения цикла ЭКО или ЭКО/ИКСИ.

Всем пациенткам проводился стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ИКСИ с применением препаратов рФСГ (или чМГ) и антагонистов Гн-РГ. Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся только при получении морфологически качественных эмбрионов на 3-5 сутки культивирования. Оставшиеся жизнеспособные эмбрионы были криоконсервированы методом витрификации. Диагностика беременности проводилась биохимическим методом на 14 день после переноса эмбрионов в полость матки. Диагностика клинической беременности проводилась, начиная с 4 недели после переноса эмбрионов в полость матки.

Оценка качества эмбрионов:

Оценка морулы / компактизованного эмбриона (по Тао J et al., 2002)

- a. Grade 4: эмбрион полностью компактизован. Клеточные мембраны видны нечетко, но ядра различимы.
- b. Grade 3: компактизовано более 75% бластомеров. Эмбрион сохраняет сферичную форму и гладкую поверхность.
- c. Grade 2: частичная компактизация (около 50% бластомеров), аномальная морфология эмбриона.
- d. Grade 1: компактизация менее 50% бластомеров. Различимы фрагменты и некомпактизовавшиеся бластомеры.

Классификация эмбрионов на стадии бластоцисты (по D.Gardner, et al., 1999).

#### Степени зрелости бластоцисты:

1 степень — ранняя бластоциста, полость бластоцисты меньше половины объема эмбриона.

2 степень — полость бластоцисты больше половины объема эмбриона.

3 степень — полная бластоциста. Полость полностью занимает объем эмбриона.

4 степень — расширенная бластоциста. Полость бластоцисты становится больше и начинает истончаться блестящая оболочка (ZP).

5 степень — трофэктодерма начинает проникать через ZP.

6 степень — вылупившаяся бластоциста, покинувшая ZP.

#### Внутриклеточная масса (ВКМ):

А — плотно упакованная с большим количеством клеток.

В — более свободная группировка среднего количества клеток.

С — незначительное количество клеток

#### Трофэктодермальный слой:

А — много клеток, формирующих трофэктодерму.

В — немного клеток.

С — незначительное количество больших клеток.

#### Критерии отбора эмбрионов оптимального качества:

- На 4 сутки по классификации Tao J et al., 2002 – морула (a6, b8).
- На 5 сутки по классификации D.Gardner, et al., 1999 – бластоциста, качеством не ниже 3BB.

## **2.1. Статистическая обработка**

Статистический анализ полученных данных проводился с применением стандартных методов медико-статистической обработки с использованием программ прикладного статистического анализа (PASW Statistics 17.0, MedCalc v.18.10.2, Microsoft Excel).

Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении Гаусса. Для оценки различий и определения достоверности между группами пациенток использовался коэффициент Манна-Уитни при ненормальном распределении. Определение достоверности различий между сравниваемыми группами по частотам встречаемости ранговых переменных производили с помощью критерия хи-квадрат по стандартной формуле. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика клинико-анамнестических данных пациенток и основных особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО или ЭКО/ИКСИ.

Возраст пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ, включенных в исследование, варьировал от 26 до 43 лет и в среднем составил  $36,79 \pm 0,73$  лет. 23,33% женщин принимали на момент ЭКО заместительную терапию левотироксином в средней дозировке  $73,21 \pm 6,65$  мкг/сут.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил у пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ  $24,25 \pm 0,55$  кг/м<sup>2</sup>.

Характеристика менструального цикла обследованных женщин:

Средний возраст менархе составил  $13,05 \pm 0,12$  лет; средняя продолжительность менструального цикла—  $28,56 \pm 1,02$  дней; средняя длительность менструации—  $5,18 \pm 0,25$  дней.

У 10 % женщин в анамнезе было от 1 до 2 родов, у 8,33 % - от 1 до 2 самопроизвольных прерываний беременности, у 13,33 % - от 1 до 2 искусственных аборта, у 8,33 % - 1 неразвивающаяся и у 11,67% - 1 эктопическая беременность в анамнезе.

Гинекологические заболевания: эктопия шейки матки была обнаружена у 16 женщин с АИТ (26,67%). Цервикальная интраэпителиальная неоплазия первой степени (CIN 1) была ранеевыявлена у 1 женщины с диагнозом АИТ (1,67%).

У 36,67% женщин с АИТ в анамнезе были выявлены указания на гиперпластические процессы эндометрия: у 15% - полип эндометрия, у 21,67% - гиперплазия эндометрия. Миома матки имелаь у 11,67% пациенток. Аденомиоз был выявлен у 8,33% пациенток.

От 1 до 3 оперативных вмешательств было выявлено в анамнезе у 43,33% пациенток с диагнозом АИТ: выполненных лапароскопическим доступом – 16,67 % (от 1 до 2 операций), гистероскопий – у 28,33% женщин (от 1 до 2 операций), выскабливаний полости матки – у 6,67 % женщин (1 операция), аспирационная биопсия эндометрия была выполнена у 10% женщин.

Структура бесплодия у женщин с АИТ:

первичное – у 42 женщин - 70 %, вторичное – у 18 женщин - 30 %.

Причины бесплодия: ассоциируемое с мужским фактором – 53,33%; трубно-перитонеальное – 26,67%; ановуляторное – 48,33%; ассоциируемое с эндометриозом – 13,33%; идиопатическое – 3,33%. Сочетанный фактор бесплодия наблюдался в 46,67% случаев.

Длительность бесплодия у женщин с АИТ варьировала от 1 до 7 лет и в среднем составила  $4,38 \pm 1,78$  лет.

25% пациенток с АИТ имели в анамнезе от 1 до 3 попыток лечения бесплодия с помощью ВРТ.

У женщин с АИТ на второй-третий день предшествующего началу лечения менструального цикла средний уровень ФСГ составил  $7,83 \pm 0,41$  МЕ/л, средний уровень ЛГ составил  $5,38 \pm 0,35$  МЕ/л, средний уровень эстрадиола составил  $124,03 \pm 11,43$  пг/мл, а средний уровень тестостерона –  $1,82 \pm 0,81$  нмоль/л. На 20-22 день менструального цикла средний уровень пролактина составил  $340,77 \pm 20,38$  мкМЕ/мл.

Характеристика цикла ЭКО:

В 18,33% случаев в протоколе ЭКО с целью стимуляции суперовуляции использовались препараты чМГ, в 81,67% - препараты рФСГ.

Средняя продолжительность введения гонадотропинов составила  $9,41 \pm 1,28$  дней. Суммарная доза в среднем составляла

1828,95±178,41МЕ.Количествопреовуляторных фолликулов по данным УЗИ8,28±0,74 в обоих яичниках. Число полученных зрелых ооцитов составило 8,36±0,76. В 46,67% случаев было выполнено ЭКО, а в 53,33% – ЭКО в сочетании с ИКСИ. Получено в среднем 1,88±0,08 морфологически качественных эмбрионов. Перенос от 1 до 2 (в среднем 1,67±0,08) морфологически качественных эмбрионов осуществлялся на 17,13±0,49 день менструального цикла.

В результате лечения беременность наступила у 17 (28,33%) включенных в исследование пациенток, у 43 (71,67%) – не наступила. (рис 1.)

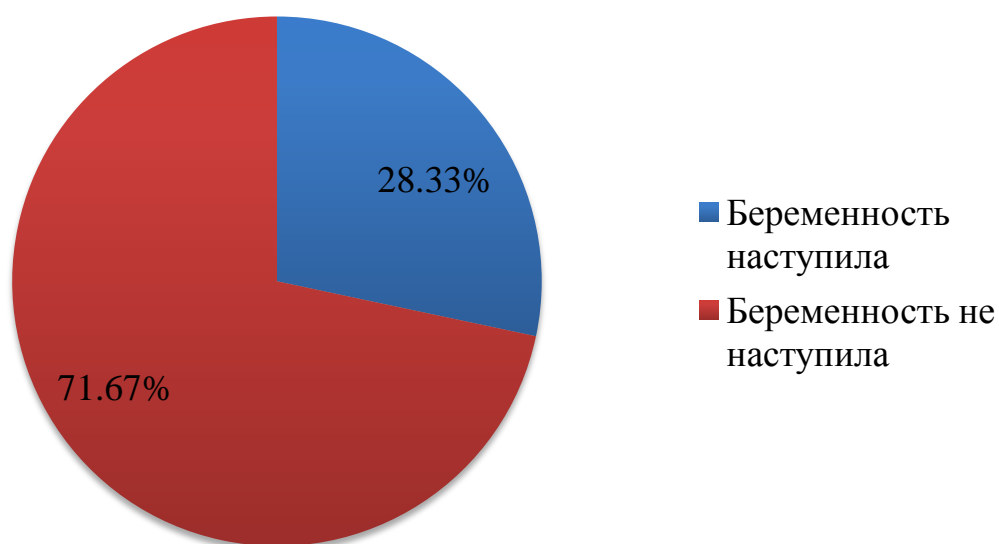


Рисунок 1- Частота наступления беременности после программ ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин с подтверждённым диагнозом АИТ.

Возраст пациенток без патологии щитовидной железы, включённых в исследование, варьировал от 26 до 41 лет и составил в среднем 33,97±0,79 лет.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил у пациенток без патологии щитовидной железы 23,45±0,53 кг/м².

Характеристика менструального цикла обследованных женщин:

Средний возраст менархе у женщин без патологии щитовидной железы составил  $13,01 \pm 0,15$  лет.

Средняя продолжительность менструального цикла у женщин без патологии щитовидной железы –  $28,14 \pm 1,56$  дней.

Средняя длительность менструации у женщин без патологии щитовидной железы –  $4,89 \pm 0,32$  дней.

У 18,33 % женщин в анамнезе было от 1 до 2 родов, у 10 % - от 1 до 3 самопроизвольных прерываний беременности, у 16,67 % - от 1 до 2 искусственных аборта, у 11,67 % - 1 неразвивающаяся и у 8,33% - 1 эктопическая беременность в анамнезе.

Гинекологические заболевания в анамнезе:

Эктопия шейки матки была обнаружена у 14 женщин без заболеваний щитовидной железы (23,33%). Цервикальная интраэпителиальная неоплазия первой степени (CIN 1) ранее была выявлена у 1 женщины без патологии щитовидной железы (1,67%).

У 31,67% женщин без патологии щитовидной железы в анамнезе имели гиперпластические процессы эндометрия: у 23,33% - полип эндометрия, у 8,33% - гиперплазия эндометрия. Миома матки имелась у 10% пациенток без патологии щитовидной железы. Аденомиоз был выявлен у 13,3% пациенток без патологии щитовидной железы.

От 1 до 3 оперативных вмешательств было выявлено в анамнезе у 38,33% пациенток без патологии щитовидной железы: выполненных лапароскопическим доступом – у 21,67% женщин (от 1 до 2 операций), гистероскопий – у 23,33% пациенток (от 1 до 2 операций), выскабливаний полости матки – 6,67 %, (1 операция), аспирационная биопсия эндометрия была выполнена у 13,33% женщин без патологии щитовидной железы.



Структура бесплодия у женщин без патологии щитовидной железы:

первичное – у 39 женщин - 65 %, вторичное – у 21 женщин - 35 %.

Причины бесплодия: ассоциируемое с мужским фактором – 51,67%; трубно-перитонеальное – 35%; ановуляторное – 43,33%; ассоциируемое с эндометриозом – 8,33%; идиопатическое – 1,67%. Сочетанный фактор бесплодия наблюдался в 41,67% случаев. Длительность бесплодия у женщин без патологии щитовидной железы варьировала от 1 до 9 лет и в среднем составила  $5,14 \pm 2,01$  лет. 28,3% пациенток без патологии щитовидной железы имели в анамнезе от 1 до 3 попыток лечения бесплодия с помощью ВРТ.

У женщин без патологии щитовидной железы в ранней фолликулярной фазе предшествующего началу лечения менструального цикла средний уровень ФСГ составил  $7,90 \pm 0,38$  МЕ/л, средний уровень ЛГ в крови составил  $5,29 \pm 0,34$  МЕ/л, средний уровень эстрадиола составил  $145,65 \pm 11,49$  пг/мл, а средний уровень тестостерона –  $1,74 \pm 0,69$  нмоль/л. На 20-22 день менструального цикла средний уровень пролактина составил  $319,34 \pm 19,1$  мкМЕ/мл.

Характеристика цикла ЭКО:

В 21,67 % случаев в протоколе ЭКО с целью стимуляции суперовуляции использовались препараты чМГ, в 78,33% - препараты рФСГ. Средняя продолжительность введения гонадотропинов составила  $8,69 \pm 1,42$  дней. Суммарная доза в среднем составляла  $1785,87 \pm 101,48$  МЕ. Количество преовуляторных фолликулов по данным УЗИ  $8,62 \pm 0,69$  в обоих яичниках. Число полученных зрелых ооцитов -  $7,6 \pm 0,69$ . В 50% случаев было выполнено ЭКО, а в 50% - ЭКО с ИКСИ. Получено в среднем  $2,33 \pm 0,17$  морфологически качественных эмбрионов. Перенос от 1 до 2 (в среднем  $1,69 \pm 0,08$ ) морфологически качественных эмбрионов осуществлялся на  $16,81 \pm 0,51$  день менструального цикла.

В результате лечения беременность наступила у 32 (53,33%) включенных в исследование пациенток, у 28 (46,67%) – не наступила (рис. 2)

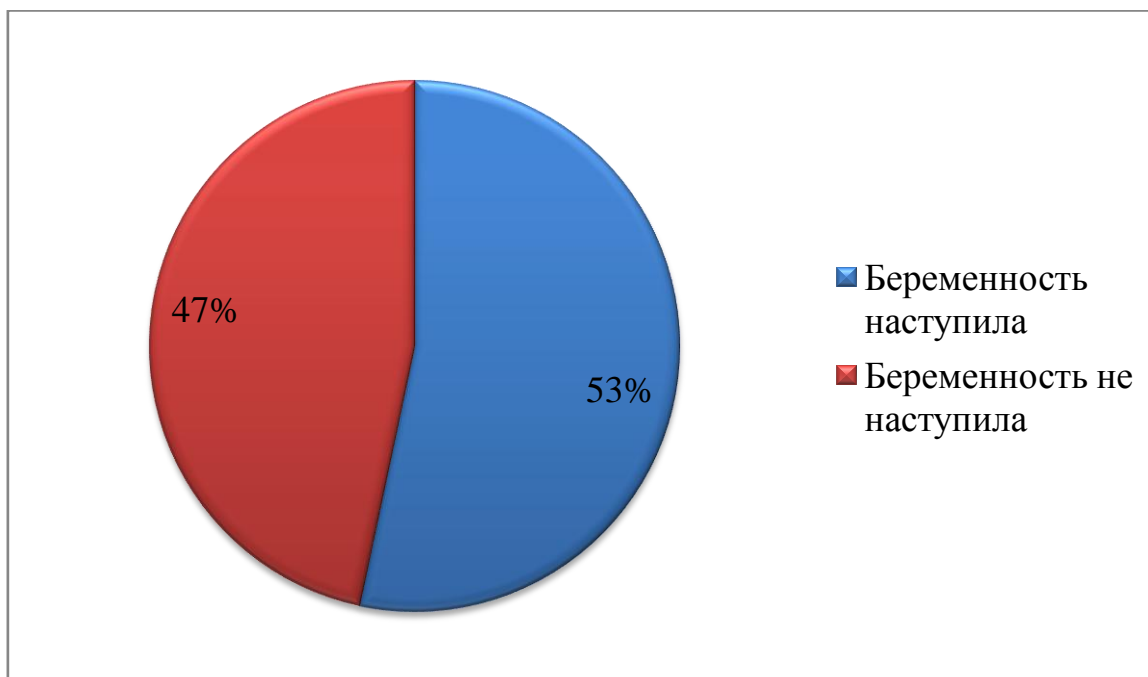


Рисунок 2 – Частота наступления беременности после программ ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин без патологии щитовидной железы.

### **3.2. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.**

При сравнении клинико-anamнестических данных и основных особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО или ЭКО/ИКСИ пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы величина уровня значимости для всех показателей, кроме уровня ТТГ, АТ к ТПО и полученного числа качественных эмбрионов была  $>0,05$ , т.е. различия были статистически незначимыми (таблица №1).

Таблица №1.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.

	Женщины с подтвержденным диагнозом АИТ (n=60)	Женщины без патологии щитовидной железы (n=60)	P
возраст, лет	36,79±0,73	33,97±0,79	0,15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,25±0,55	23,45±0,53	0,77
возраст менархе, лет	13,05±0,12	13,01±0,15	0,051
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,56±1,02	28,14±1,56	0,21
средняя длительность менструации, дней	5,18±0,25	4,89±0,32	0,192
эктопия шейки матки, %	26,67	23,33	0,3
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	1,67	1,67	0,542
гиперплазия эндометрия в анамнезе, %	36,67	31,67	0,241
миома матки, %	11,67	10	0,368
аденомиоз, %	8,33	13,33	0,547
оперативные вмешательства в анамнезе, %	43,33	38,33	0,57
бесплодие: первичное/вторичное, %	70/30	65/35	0,355

длительность бесплодия, лет	4,38±1,78	5,14±2,01	0,656
<b>причины бесплодия:</b>			
мужской фактор, %	53,33	50	0,74
трубно-перитонеальное, %	26,67	35	0,51
ановуляторное, %	48,33	43,33	0,39
ассоциированное с эндометриозом, %	8,33	13,33	0,65
идиопатическое, %	3,33	1,67	0,8
сочетание двух и более факторов, %	46,67	41,67	0,261
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	25	28,33	0,3
более 2 попыток ЭКО в анамнезе, %	10	13,33	0,85
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,41±0,12</b>	<b>1,75±0,09</b>	<b>0,021</b>
<b>АТ к ТПО, Ед/мл</b>	<b>202,17±38,0</b>	<b>5,84±0,68</b>	<b>&lt;0,001</b>
АМГ, нг/мл	2,28±0,30	2,54±0,32	0,64
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	7,83±0,41	7,90±0,38	0,62
ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,38±0,35	5,29±0,34	0,76
эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	124,03±11,43	145,65±11,49	0,71
прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	33,54±5,98	38,0±4,79	0,4
тестостерон на 2-3 д.м.ц., нмоль/л	1,82±0,81	1,74±0,69	0,231
пролактин на 20-22 д.м.ц. мкМЕ/мл	340,77±20,38	319,34±19,1	0,44
протокол стимуляции (рФСГ/чМГ), %	46,67/53,33	50/50	0,68
продолжительность	9,41±1,28	8,69±1,42	0,41

стимуляции суперовуляции, дней			
суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1828,95±178,41	1785,87±101,48	0,155
количество преовуляторных фолликулов в по данным УЗИ	8,28±0,74	8,62±0,69	0,57
Получено ооцитов	8,36±0,76	7,6±0,69	0,419
<b>Число качественных эмбрионов</b>	<b>1,88±0,11</b>	<b>2,33±0,16</b>	<b>0,0208</b>
Перенесено эмбрионов	1,67±0,08	1,69±0,08	0,87
Криоконсервация	0,71±0,17	0,58±0,13	0,055
Толщина эндометрия на момент переноса, мм	10,52±0,3	10,64±0,21	0,39
<b>Частота наступления биохимической беременности, %</b>	<b>28,33%</b>	<b>53,33%</b>	<b>0,006</b>

У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень ТТГ был достоверно выше и составил  $2,61 \pm 0,12$  мкМЕ/мл, у женщин без патологии щитовидной железы –  $1,75 \pm 0,09$  мкМЕ/мл ( $p=0,021$ ). У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень АТ к ТПО составил  $202,17 \pm 38,0$  Ед/мл, у женщин без патологии щитовидной железы –  $5,84 \pm 0,68$  Ед/мл ( $p<0,001$ ).

В результате проведения программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с подтверждённым диагнозом АИТ количество полученных качественных эмбрионов было ниже и составило  $1,88 \pm 0,11$ , у женщин без патологии щитовидной железы –  $2,33 \pm 0,16$  ( $p=0,0208$ ), несмотря на практически одинаковое число преовуляторных фолликулов ( $8,28 \pm 0,74$  и  $8,62 \pm 0,69$  соответственно) и полученных ооцитов ( $8,36 \pm 0,76$  и  $7,6 \pm 0,69$  соответственно).

Беременность, подтверждённая биохимическим методом наступила у 28,33% женщин с диагнозом АИТ и у 53,33% женщин без патологии щитовидной железы ( $p=0,006$ ).

Был проведён сравнительный анализ исследуемых параметров в зависимости от возраста женщин (до 35 и после 35 лет) и способа оплодотворения (ЭКО или ЭКО+ИКСИ). Данные представлены в таблицах № 2, № 3, №4 и №5.

Учитывая значимое влияние возраста женщин на результативность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), было проведен сравнительный анализ исследуемых показателей в группах женщин до 35 лет и 35 лет и старше.

При сравнении клинико-анамнестических данных и основных особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО или ЭКО/ИКСИ пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы в возрасте до 35 лет величина уровня значимости для всех показателей, кроме уровня ТТГ и АТ к ТПО была  $>0,05$ , т.е. различия были статистически незначимыми (таблица №2).

**Таблица №2.**

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы в возрасте до 35 лет.

Показатель	Женщины с подтверждённым диагнозом АИТ (n = 24)	Женщины без патологии щитовидной железы (n = 34)	P
Возраст	31,54±0,39	31,05±0,48	0,063

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,92±0,96	23,03±0,66	0,3
Возраст наступления менархе, лет	13,08±0,19	13,12±0,21	0,35
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,16±0,87	28,25±1,44	0,36
средняя длительность менструации, дней	5,09±0,31	4,98±0,41	0,41
эктопия шейки матки, %	29,17	11,76	0,3
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	4,17	0,00	0,542
гиперплазия эндометрия в анамнезе, %	29,17	17,65	0,241
миома матки, %	8,33	5,88	0,54
аденомиоз, %	8,33	11,76	0,367
оперативные вмешательства в анамнезе, %	37,50	20,59	0,289
бесплодие: первичное/вторичное, %	83/17	79/21	0,13
длительность бесплодия, лет	4,84±1,47	5,21±1,12	0,57
<b>причины бесплодия:</b>			
мужской фактор, %	45,83	41,18	0,23
трубно-перитонеальное, %	25,00	23,53	0,472
ановуляторное, %	50,00	44,12	0,29
ассоциированное с эндометриозом, %	8,33	11,76	0,58

идиопатическое, %	4,17	2,94	0,8
сочетание двух и более факторов, %	45,83	44,12	0,261
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	20,83	20,59	0,36
более 2 попыток ЭКО в анамнезе, %	4,17	5,88	0,72
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,17±0,15</b>	<b>1,79±0,12</b>	<b>0,0078</b>
Т4, пмоль/мл	14,44±0,41	13,75±0,23	0,72
<b>АТ к ТПО, ед/мл</b>	<b>122,41±40,71</b>	<b>5,83±0,89</b>	<b>0,001</b>
АМГ, нг/мл	2,87±0,63	2,94±0,51	0,78
Пролактин на 20-22 д.м.ц. мкМЕ/мл	340,69±38,22	325,52±27,06	0,36
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	7,49±0,76	7,87±0,49	0,17
ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,91±0,71	5,27±0,44	0,9
Эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	136,32±13,58	148,61±13,51	0,43
Прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	35,44±4,24	37,28±7,87	0,37
Число антральных фолликулов	9,29±0,98	9,06±0,96	0,49
Число предовуляторных фолликулов	9,03±1,13	9,91±1,17	0,48
Получено ооцитов	8,2±1,01	10,54±1,47	0,28
Число качественных эмбрионов	1,94±0,17	2,36±0,30	0,103
Перенесено эмбрионов	1,61±0,14	1,64±0,13	0,55
Криоконсервация	1,08±0,33	0,78±0,21	0,13
Толщина эндометрия на момент переноса,	10,36±0,45	10,63±0,27	0,085



мм			
Частота наступления биохимической беременности, %	41,33%	56,67%	0,072

У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень ТТГ составил  $2,17 \pm 0,15$  мкМЕ/мл, у женщин без патологии щитовидной железы  $-1,79 \pm 0,12$  мкМЕ/мл ( $p=0,0078$ ). У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень АТ к ТПО составил  $122,41 \pm 40,71$  Ед/мл, у женщин без патологии щитовидной железы  $-5,83 \pm 0,89$  Ед/мл ( $p=0,001$ ).

Выявлена тенденция к снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ – беременность, подтверждённая биохимическим методом, наступила у 41,33% женщин с диагнозом АИТ и у 56,67 % женщин без патологии щитовидной железы ( $p=0,072$ ).

При анализе полученных данных выявлено, что у женщин младшей возрастной группы (до 35 лет) достоверных отличий по результатам стимуляции суперовуляции, количеству ооцитов и эмбрионов удовлетворительного качества и частоте наступления беременности не выявлено. Имеется тенденция к повышению числа эмбрионов удовлетворительного качества у женщин без патологии щитовидной железы и снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ.

При сравнении клинико-анамнестических данных и основных особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО или ЭКО/ИКСИ пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы в возрасте более 35 лет величина уровня значимости для всех показателей, кроме уровня ТТГ и АТ к ТПО была  $>0,05$ , т.е. различия были статистически незначимыми (таблица №3).

Таблица №3.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы в возрасте 35 и более лет.

Показатель	Женщины с подтверждённым диагнозом АИТ (n = 36)	Женщины без патологии щитовидной железы (n =26)	P
Возраст	38,36±0,66	38,0±0,81	0,65
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,47±0,67	24,0±0,87	0,59
Возраст наступления менархе, лет	13,03±0,15	12,88±0,24	0,6
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,28±1,35	27,15 ±1,79	0,3
средняя длительность менструации, дней	5,17±0,62	4,84±0,58	0,32
эктопия шейки матки, %	25,00	38,46	0,28
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	0,00	3,85	0,68
гиперплазия эндометрия в анамнезе, %	41,67	50,00	0,24
миома матки, %	13,89	15,38	0,37
аденомиоз, %	8,33	15,38	0,66
оперативные вмешательства в анамнезе, %	47,22	61,54	0,57

бесплодие: первичное/вторичное, %	61/39	66/34	0,67
длительность бесплодия, лет	4,51±1,12	5,77±1,64	0,38
<i>причины бесплодия:</i>			
мужской фактор, %	58,33	61,54	0,22
трубно- перитонеальное, %	27,78	50,00	0,31
ановуляторное, %	47,22	42,31	0,26
ассоциированное с эндометриозом, %	8,33	15,38	0,62
идиопатическое, %	2,78	0,00	0,9
сочетание двух и более факторов, %	47,22	38,46	0,45
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	27,78	38,46	0,57
более 2 попыток ЭКО в анамнезе, %	13,89	23,08	0,77
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,91±0,15</b>	<b>1,69±0,12</b>	<b>&lt;0,001</b>
Т4, пмоль/мл	14,66±0,38	14,19±0,4	0,4
<b>АТ к ТПО, ед/мл</b>	<b>255,34±55,95</b>	<b>5,87±1,06</b>	<b>&lt;0,001</b>
АМГ, нг/мл	1,87±0,26	2,02±0,31	0,72
Пролактин на 20-22 д.м.ц. мкМЕ/мл	340,82±22,94	311,26±26,8	0,41
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	8,06±0,45	7,96±0,6	0,47
ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,04±0,35	5,34±0,55	0,9
Эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	114,81±13,66	140,39±22,09	0,34
Прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	36,08±4,72	35,25±5,06	0,55

Число антральных фолликулов	7,31±0,64	7,44±0,65	0,4
Число предовуляторных фолликулов	7,75±0,83	7,31±0,85	0,49
Получено ооцитов	6,921±0,73	6,81±0,88	0,87
Число качественных эмбрионов	1,87±0,09	2,17±0,17	0,15
Перенесено эмбрионов	1,71±0,17	1,77±0,1	0,3
Криоконсервация	0,47±0,18	0,4±0,16	0,15
Толщина эндометрия на момент переноса, мм	10,68±0,41	10,65±0,34	0,11
Частота наступления биохимической беременности, %	27,78%	53,85%	0,068

У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень ТТГ был достоверно выше и составил  $2,91 \pm 0,15$  мкМЕ/мл, у женщин без патологии щитовидной железы  $-1,69 \pm 0,12$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ). У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень АТ к ТПО составил  $255,34 \pm 55,95$  Ед/мл, у женщин без патологии щитовидной железы  $- 5,87 \pm 1,06$  Ед/мл ( $p < 0,001$ ).

Выявлена тенденция к снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ – беременность, подтверждённая биохимическим методом, наступила у 27,78% женщин с диагнозом АИТ и у 53,85% женщин без патологии щитовидной железы ( $p = 0,068$ ).

При анализе полученных данных выявлено, что у женщин старшей возрастной группы (35 и более лет) достоверных отличий по результатам стимуляции суперовуляции, количеству ооцитов и эмбрионов

удовлетворительного качества и частоте наступления беременности не выявлено. Имеется тенденция к повышению числа эмбрионов удовлетворительного качества у женщин без патологии щитовидной железы и снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ.

Таким образом, при сравнении исследуемых показателей результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) после разделения на возрастные группы до 35 лет и 35 лет и старше отличий не выявлено.

При сравнении клинико-анамнестических данных и основных особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы величина уровня значимости для всех показателей, кроме уровня ТТГ и АТ к ТПО была  $>0,05$ , т.е. различия были статистически незначимыми (таблица №4).

**Таблица №4.**

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.

Показатель	Женщины с подтверждённым диагнозом АИТ (n = 28)	Женщины без патологии щитовидной железы (n = 30)	P
Возраст	36,79±0,73	33,97±0,79	0,15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,50±0,81	23,86±0,78	0,11
Возраст наступления менархе, лет	12,93±0,17	12,83±0,27	0,58
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,48±1,28	28,22±1,33	0,21
средняя длительность	5,2±0,46	4,97±0,41	0,202

менструации, дней			
эктопия шейки матки, %	25	20	0,27
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	3,57	0	0,87
гиперплазия эндометрия в анамнезе,%	32,14	26,67	0,19
миома матки,%	10,71	13,33	0,38
аденомиоз,%	3,57	10	0,63
оперативные вмешательства в анамнезе,%	35,71	36,67	0,49
бесплодие: первичное/вторичное,%	71/29	63/37	0,38
длительность бесплодия, лет	4,09±2,32	5,27±1,51	0,59
<b>причины бесплодия:</b>			
мужской фактор,%	0	0	-
трубно- перитонеальное,%	25,00	30,00	0,35
ановуляторное,%	57,14	46,67	0,27
ассоциированное с эндометриозом,%	14,29	20,00	0,65
идиопатическое,%	7,14	3,33	0,78
сочетание двух и более факторов,%	25,00	20,00	0,32
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе,%	14,29	23,33	0,44
более 2 попыток ЭКО в анамнезе,%	7,14	6,67	0,88

<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,9±0,15</b>	<b>1,88±0,12</b>	<b>&lt;0,001</b>
Т4, пмоль/мл	14,94±0,43	14,28±0,34	0,35
<b>АТ к ТПО, ед/мл</b>	<b>225,10±49,45</b>	<b>3,88±0,41</b>	<b>&lt;0,001</b>
АМГ, нг/мл	1,78±0,26	2,25±0,34	0,58
Пролактин на 20-22 д.м.ц.мкМЕ/мл	321,66±26,92	300,58±19,47	0,86
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	8,01±0,49	7,72±0,49	0,7
ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,02±0,42	5,35±0,54	0,14
Эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	119,25±15,73	133,31±11,21	0,47
Прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	32,46±5,28	38,22±5,67	0,343
Число антральных фолликулов	6,53±0,61	7,43±0,59	0,24
Число предовуляторных фолликулов	7,18±0,66	7,73±0,86	0,12
Получено ооцитов	6,64±0,69	7,4±0,92	0,84
Число качественных эмбрионов	1,86±0,09	2,21±0,21	0,22
Перенесено эмбрионов	1,71±0,12	1,8±0,09	0,62
Криоконсервация	0,54±0,23	0,39±0,16	0,06
Толщина эндометрия на момент переноса, мм	10,49±0,44	10,62±0,21	0,37
Частота наступления биохимической беременности, %	32,14	56,67	0,061

У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень ТТГ был достоверно выше и составил 2,90±0,15 мкМЕ/мл, у женщин без патологии

щитовидной железы  $-1,88 \pm 0,12$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ). У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень АТ к ТПО составил  $225,10 \pm 49,45$  Ед/мл, у женщин без патологии щитовидной железы –  $3,88 \pm 0,41$  Ед/мл ( $p < 0,001$ ).

Беременность, подтверждённая биохимическим методом наступила у 32,14% женщин с диагнозом АИТ и у 56,67% женщин без патологии щитовидной железы ( $p = 0,061$ ).

При анализе полученных данных выявлено, что у женщин, которым проводилось ЭКО, достоверных отличий по результатам стимуляции суперовуляции, количеству ооцитов и эмбрионов удовлетворительного качества и частоте наступления беременности не выявлено. Имеется тенденция к повышению числа эмбрионов удовлетворительного качества у женщин без патологии щитовидной железы и снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ.

Таким образом, при сравнении исследуемых показателей результативности программ ЭКО у женщин с подтверждённым диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы отличий не выявлено.

При сравнении клинико-anamnestических данных и особенностей проведения лечения бесплодия в цикле ЭКО пациенток с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы величина уровня значимости для всех показателей, кроме уровня ТТГ и АТ к ТПО была  $> 0,05$ , т.е. различия были статистически незначимыми (таблица №5).

#### **Таблица №5.**

Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных и особенностей проведения цикла ЭКО + ИКСИ у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы.



Показатель	Женщины с АИТ в программе ЭКО+ИКСИ (n=32)	Контрольная группа в программе ЭКО+ИКСИ (n=30)	P
Возраст	34,56±0,71	34,17±0,84	0,49
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,15±0,71	23,03±0,72	0,96
Возраст наступления менархе, лет	13,17±0,17	13,2±0,15	0,53
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,56±1,02	28,14±1,56	0,21
средняя длительность менструации, дней	5,18±0,25	4,89±0,32	0,192
эктопия шейки матки, %	28,13	26,67	0,321
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	0	3,33	0,67
гиперплазия эндометрия в анамнезе, %	40,63	36,67	0,211
миома матки, %	12,50	6,67	0,368
аденомиоз, %	12,50	16,67	0,547
оперативные вмешательства в анамнезе, %	50	40	0,57
бесплодие: первичное/вторичное, %	70/30	73/27	0,355
длительность бесплодия, лет	5,22±1,31	5,75±1,24	0,656
<b>причины бесплодия:</b>			

мужской фактор, %	100	100	0,74
трубно-перитонеальное, %	28,13	40	0,51
ановуляторное, %	34,38	40	0,39
ассоциированное с эндометриозом, %	3,13	6,67	0,65
идиопатическое, %	0	0	0,8
сочетание двух и более факторов, %	65,63	63,33	0,261
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	34,38	33,33	0,3
более 2 попыток ЭКО в анамнезе, %	12,50	20,00	0,85
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,37±0,17</b>	<b>1,62±0,12</b>	<b>&lt;0,001</b>
Т4, пмоль/мл	14,22±0,36	13,6±0,36	0,25
<b>АТ к ТПО, ед/мл</b>	<b>182,11±57,12</b>	<b>7,81±1,19</b>	<b>&lt;0,001</b>
АМГ, нг/мл	2,71±0,51	2,84±0,54	0,75
Пролактин на 20-22 д.м.ц. мкМЕ/мл	357,48±30,17	338,1±32,88	0,67
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	7,68±0,63	8,09±0,59	0,56
ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,71±0,56	5,23±0,43	0,61
Эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	127,66±16,51	158,86±19,4	0,69
Прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	36,71±5,61	37,41±6,22	0,41
Число антральных фолликулов	9,25±0,85	9,23±1,04	0,35
Число предовуляторных фолликулов	8,83±1,22	9,88±1,12	0,53

Получено ооцитов	7,8±1,04	9,88±1,25	0,24
Число качественных эмбрионов	1,9±0,19	2,43±0,24	0,17
Перенесено эмбрионов	1,59±0,15	1,63±0,11	0,21
Криоконсервация	0,87±0,26	0,83±0,22	0,35
Толщина эндометрия на момент переноса, мм	10,55±0,43	10,67±0,37	0,82
Частота наступления биохимической беременности, %	25	50	0,082

У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень ТТГ составил  $2,37 \pm 0,17$  мкМЕ/мл, у женщин без патологии щитовидной железы  $-1,62 \pm 0,12$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ). У женщин с подтверждённым диагнозом АИТ уровень АТ к ТПО составил  $182,11 \pm 57,12$  Ед/мл, у женщин без патологии щитовидной железы –  $7,81 \pm 1,19$  Ед/мл ( $p < 0,001$ ).

Беременность, подтверждённая биохимическим методом, наступила у 25% женщин с диагнозом АИТ и у 50% женщин без патологии щитовидной железы ( $p = 0,082$ ).

При анализе полученных данных выявлено, что у женщин, которым проводилось ЭКО + ИКСИ, достоверных отличий по результатам стимуляции суперовуляции, количеству ооцитов и эмбрионов удовлетворительного качества и частоте наступления беременности не выявлено. Имеется тенденция к снижению частоты наступления беременности у женщин с АИТ.

Таким образом, при сравнении исследуемых показателей результативности программ ЭКО+ИКСИ у женщин с подтверждённым диагнозом АИТ и у женщин без патологии щитовидной железы отличий не выявлено.

Далее было проведено сравнение клинико-анамнестических данных и характеристик цикла программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с подтверждённым диагнозом АИТ в зависимости от метода оплодотворения – ЭКО или ЭКО + ИКСИ. Полученные данные представлены в таблице № 6.

**Таблица № 6.**

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и особенностей проведения цикла ЭКО / ЭКО + ИКСИ у женщин с подтвержденным диагнозом АИТ.

Показатель	Женщины с АИТ в программе ЭКО (n = 28)	Женщины с АИТ в программе ЭКО+ИКСИ (32)	P
Возраст	36,79±0,73	34,56±0,71	0,32
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,50±0,81	23,15±0,71	0,13
Возраст наступления менархе, лет	12,93±0,17	13,17±0,17	0,33
средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,48±1,28	28,56±1,02	0,201
средняя длительность менструации, дней	5,2±0,46	5,18±0,25	0,669
эктопия шейки матки, %	25	28,13	0,63
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1),%	3,57	0	0,87
гиперплазия эндометрия в анамнезе, %	32,14	40,63	0,18

миома матки, %	10,71	12,50	0,21
аденомиоз, %	3,57	12,50	0,13
оперативные вмешательства в анамнезе, %	35,71	50	0,46
бесплодие: первичное/вторичное, %	71/29	70/30	0,38
длительность бесплодия, лет	4,09±2,32	5,22±1,31	0,673
<b>причины бесплодия:</b>			
мужской фактор, %	0	100	-
трубно- перитонеальное, %	25,00	28,13	0,35
ановуляторное, %	57,14	34,38	0,27
ассоциированное с эндометриозом, %	14,29	3,13	0,65
идиопатическое, %	7,14	0	0,78
сочетание двух и более факторов, %	25,00	55,63	0,32
ЭКО или ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	14,29	34,38	0,44
более 2 попыток ЭКО в анамнезе, %	7,14	12,50	0,88
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>2,9±0,15</b>	<b>2,37±0,17</b>	<b>0,022</b>
Т4, пмоль/мл	14,94±0,43	14,22±0,36	0,204
АТ к ТПО, ед/мл	225,10±49,45	182,11±57,12	0,57
АМГ, нг/мл	1,78±0,26	2,71±0,51	0,11
Пролактин на 20-22 д.м.ц. мкМЕ/мл	321,66±26,92	357,48±30,17	0,38
ФСГ на 2-3 д.м.ц., МЕ/л	8,01±0,49	7,68±0,63	0,69

ЛГ на 2-3 д.м.ц, МЕ/л	5,02±0,42	5,71±0,56	0,33
Эстрадиол на 2-3 д.м.ц., пг/мл	119,25±15,73	127,66±16,51	0,71
Прогестерон на 20-22 д.м.ц., нмоль/л	32,46±5,28	36,71±5,61	0,58
<b>Число антральных фолликулов</b>	<b>6,53±0,61</b>	<b>9,25±0,85</b>	<b>0,011</b>
Число преовуляторных фолликулов	7,18±0,66	8,83±1,22	0,24
Получено ооцитов	6,64±0,69	7,8±1,04	0,36
Число качественных эмбрионов	1,86±0,09	1,9±0,19	0,85
Перенесено эмбрионов	1,71±0,12	1,59±0,15	0,53
Криоконсервация	0,54±0,23	0,87±0,26	0,34
Толщина эндометрия на момент переноса, мм	10,49±0,44	10,55±0,43	0,82
Частота наступления биохимической беременности, %	32,14	25	0,57

Женщины с подтверждённым диагнозом АИТ были разделены на 2 группы в зависимости от метода лечения бесплодия – ЭКО и ЭКО + ИКСИ. При сравнении клинико-anamnestических данных и основных особенностей проведения лечения бесплодия различия были статистически незначимыми для всех показателей, кроме уровня ТТГ и количества антральных фолликулов.

У женщин, проходивших лечение методом ЭКО, уровень ТТГ составил  $2,9 \pm 0,15$  мкМЕ/мл, у женщин, проходивших лечение методом ЭКО + ИКСИ –  $2,37 \pm 0,17$  мкМЕ/мл ( $p=0,022$ ).

У женщин, проходивших лечение методом ЭКО, число антральных фолликулов составило  $6,53 \pm 0,61$ , у женщин, проходивших лечение методом ЭКО + ИКСИ –  $9,25 \pm 0,85$  ( $p=0,011$ ). Это может объясняться тем, что для группы женщин, проходивших лечение методом ЭКО + ИКСИ, основным показанием для выбора данного метода является мужской фактор бесплодия. В этой группе его частота достигает 100%.

Беременность, подтверждённая биохимическим методом наступила у 32,14% женщин с диагнозом АИТ, проходивших лечение методом ЭКО, у 25% женщин с диагнозом АИТ, проходивших лечение методом ЭКО+ИКСИ ( $p=0,57$ )

При анализе полученных данных в зависимости от метода оплодотворения – ЭКО или ЭКО+ИКСИ выявлено, что достоверных отличий по результатам стимуляции суперовуляции, количеству полученных ооцитов и эмбрионов удовлетворительного качества и частоте наступления беременности не выявлено.

### **3.3. Сравнение данных об особенностях беременности и родоразрешении, полученных в результате опроса женщин с подтверждённым диагнозом АИТ и женщин без патологии щитовидной железы.**

В результате анкетирования историй болезни исследуемых женщин получены следующие данные: беременность, подтверждённая биохимическим методом наступила у 17 женщин (28,33%) с диагнозом АИТ и у 32 женщин (53,33%) без патологии щитовидной железы ( $p=0,006$ ). Информация о течении и исходе беременности была получена у 13 женщин (21,67%) с диагнозом АИТ и у 21 женщины (35%) без патологии щитовидной железы.

Учитывались следующие параметры:

- 1) Исход беременности – родоразрешение или прерывание;
- 2) При прерывании беременности – причины: эктопическая беременность, неразвивающаяся беременность, самопроизвольное прерывание беременности;
- 3) Осложнения гестационного периода: угроза прерывания беременности, ранний токсикоз, преэклампсия, анемия, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода;
- 4) Срочное родоразрешение или преждевременное;
- 5) При преждевременном родоразрешении – причины: спонтанное или по медицинским показаниям;
- 6) Проведение родоразрешения через естественные родовые пути или путём кесарева сечения.

В результате проведения опроса женщин с подтверждённым диагнозом АИТ выяснилось, что родоразрешение наступило не менее, чем у 15% женщин, все роды были срочными и проходили через естественные родовые пути. У 3,33% женщин отмечена неразвивающаяся беременность, и у 1,67% – эктопическая беременность. Такое осложнение гестационного периода, как преэклампсия, наступило у 1,67% опрошенных женщин, данных о других осложнениях получено не было.

В результате проведения опроса женщин без патологии щитовидной железы было обнаружено, что родоразрешение наступило не менее, чем у 31,67% женщин, все родоразрешения были срочными и проходили через естественные родовые пути. У 1,67% женщин возникла неразвивающаяся беременность, и у 1,67% – эктопическая беременность. Данных об осложнениях гестационного периода получено не было (таблица №7).

**Таблица № 7.**



Сравнительный анализ данных об особенностях беременности и родоразрешения, полученных при опросе женщин с подтверждённым диагнозом АИТ и без патологии щитовидной железы.

Показатель	Женщины с подтверждённым диагнозом АИТ (n = 60)	Женщины без патологии щитовидной железы (n = 60)	P
Частота родов, %	15%	31,67%	0,054
Частота неразвивающейся беременности, %	3,33%	1,67%	0,56
Частота эктопической беременности, %	1,67%	1,67%	0,476
Частота развития преэклампсии во время беременности, %	1,67%	0	0,316

При оценке полученных данных о частоте родов отмечается тенденция к снижению частоты родов у женщин с АИТ (15%) по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы (31,67%) ( $p=0,054$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из данных исследования, проведенного Lee Y.L., Ng H.P., Lau K.S. (Китай) в 2009 году, известно, что носительство антитиреоидных антител может прямо влиять на качество эмбрионов. Блестящая оболочка (zona pellucida) является мишенью для АТ к ТПО, и вследствие её повреждения у женщин с АИТ может наблюдаться сниженное число качественных эмбрионов. Это может объяснять полученный результат проведенного нами исследования, где выяснено, что несмотря на одинаковое число предовуляторных фолликулов и полученных ооцитов в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у женщин с АИТ отмечается достоверное снижение числа эмбрионов оптимального качества по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы.

При анализе результатов программ ЭКО, ЭКО+ИКСИ нами не выявлено достоверных отличий при сравнении внутри сопоставимых групп (до 35 лет, 35 лет и старше), а также в зависимости от метода оплодотворения (ЭКО или ЭКО+ИКСИ).

В результате проведенного нами исследования выяснено, что частота наступления биохимической беременности у женщин с АИТ достоверно ниже, чем у женщин без патологии щитовидной железы. Полученные результаты могут также объясняться и данными литературы [1, 50] о том, что при биопсии и последующем иммуногистохимическом исследовании эндометрия у женщин с АИТ было показано увеличение числа Т-клеток в эндометрии, лимфоцитарная инфильтрация и трёхкратное снижение экспрессии ключевого маркера рецептивности - LIF, что может являться причиной неудач имплантации.

В результате проведенного исследования обнаружено, что при наступлении беременности у женщин с АИТ в результате программ ВРТ определяется более высокая частота невынашивания беременности и

снижение частоты родов, что может найти объяснение в работе под руководством Freiburger T., Jiskra J., Springer D. (Чехия) опубликованной в 2013 году. В ней показано, что функциональный дефицит маннан-связывающего лектина (МСЛ) был связан с неблагоприятным исходом беременности, а на уровне МСЛ в сыворотке крови в первом триместре беременности влияет уровень АТ к ТПО. Дефицит МСЛ связан с продукцией антифосфолипидных антител и предрасполагает к тромботическим явлениям, повышая тем самым риск поздней потери беременности. Также носительство АТ к ТПО и АТ к ТГ может оказывать прямое эмбриотоксическое влияние на трофобласт, ограничивая его инвазию и препятствуя нормальному развитию плода.

В настоящее время данная тема продолжает активно изучаться и требует исследований на более обширном клиническом материале. Для подробного выяснения влияния антитиреоидных антител на репродуктивную функцию и на исход программ ВРТ у женщин с АИТ необходимо продолжать детальное изучение состояния и структуры эндометрия до и после беременности, а также проводить анализ параметров фолликулярной жидкости.

## ВЫВОДЫ

- 1) Параметры стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – доза препаратов гонадотропинов, длительность стимуляции не отличаются у женщин с АИТ по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы.
- 2) Несмотря на одинаковое число преовуляторных фолликулов и полученных ооцитов в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у женщин с АИТ отмечается достоверное снижение числа эмбрионов оптимального качества по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы ( $p = 0,0208$ ).
- 3) Частота наступления биохимической беременности у женщин с АИТ достоверно ниже, чем у женщин без патологии щитовидной железы ( $p=0,006$ ) независимо от способа проведения оплодотворения (ЭКО или ЭКО+ИКСИ)
- 4) При наступлении беременности у женщин с АИТ в результате программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) определяется более высокая частота невынашивания беременности и снижение частоты родов при сравнении с женщинами без патологии щитовидной железы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / под ред. Т. А. Назаренко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 176 с.
2. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility / Barad D. Weghofer A. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2015. – Т. 19. – №. 6. – С. 977.
3. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? / Barad D. Weghofer A. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2016. – Т. 82. – №. 1. – С. 122-123.
4. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy / Poppe K., Velkeniers B. // Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Т. 12. – №. 1. – С. 394.
5. Zegers-Hochschild F. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009//Fertility and sterility. – 2009. – Т. 92. – №. 5. – С. 1520-1524
6. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – С. 376.
7. Алгоритмы диагностики и ведения пар с бесплодием / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Лечение и профилактика. -2015.-№ 2 (14).-С. 34-37.
8. Современные методы диагностики и лечения бесплодного брака / Еркенова С.Е., Кожанова А.И., Танабаева Ш.Б., Манучехр А.Т. // Вестник КазНМУ. – 2017. – №4. – С. 21-25.
9. Гинекологическая эндокринология / Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. // М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – С. 70-97.
10. National Institute of Health and Care Excellence / Fertility problems: assessment and treatment. // Sep.2017.

11. Стимуляция функции яичников / Назаренко Т.А. //М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 288 с.
12. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.: ил.
13. Применение непрямых индукторов овуляции при нормогонадотропной ановуляции / Морчиладзе А.З., Потин В.В., Тарасова М.А. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2010. – №3.
14. Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы особенности реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Перминова С. Г. // МС. 2012. №7.
15. Thyroid Function and Human Reproductive Health / Krassas G.E., Poppe K., Glinier D. // Endocrine Reviews, October 2010. - 31. - 5. - P. 702-755.
16. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации / Перевод и комментарии В. В. Фадеева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7–18.
17. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики/ Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова, пер. с англ. Л.П. Чурилова //СПб.: Медкнига «ЭЛБИ». –2017. – с.298-323.
18. Frequency of subclinical thyroid problems among women during the first trimester of pregnancy / Mosso L., Martinez A. et al. // Rev Med Chil 2012; 140: 1401-1408
19. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature / Cignini P, Cafa E. et al // J Prenat Med 2012; 6: 64-71

20. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита / Иванова О.И. [и др.] //Сибирский онкологический журнал.2006. №1. С. 55-59.
21. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. / Matalon S.T., Blank M., Levy Y. et al. // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18, №-5. - 1094-1099.
22. Микрохимеризм и патология щитовидной железы: перспективы дальнейшего изучения / Сабанова Е.А., Платонова Н.М., Мельниченко Г.А. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. – 10(4). – 34-9.
23. Fetal microchimeric cells in autoimmune thyroid diseases / Lepez T, Vandewoestyne M. et al. // Chimerism. – 2014;4(4):111-118.
24. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. // М.: ГЭОТАРМедиа. – 2013. – 1072 с.
25. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs / Velkeniers B., Poppe K. et al // Hum Reprod Update 2013; 19: 251-258.
26. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect / Farah A., Al-Jameil N. et al // K.S.A 2015. – 567 – 584.
27. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction / Cervera R., Balasch J. // Hum Reprod Update 2008; 14: 359-366.
28. Thyroid function during pregnancy: who and how should we screen? / Gronowski A., Haddow J. et al. // Clin Chem 2012; 58: 1397-1401.
29. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction / Sarkar D. // Indian J Endocrinol Metab 2012; 16: S350-S351.
30. Management of hypothyroidism in pregnancy / Milanesi A., Gregory A. // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 304-309.
31. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study / Pop V., Brouwers E. // Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59: 282-288.

32. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy / Casey B., Dashe J., Spong C. // *ObstetGynecol* 2007; 109: 1129-1135.
33. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? / Matarese G et al. // *Trends Mol Med* – 2003. – 9: 223–228
34. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility / Abalovich M. et al. // *GynecolEndocrinol* – 2007. – 23: 279–283
35. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility / Xianping W., Xufeng D. // *Experimental And Therapeutic Medicine* – 2018 – 16: 3077-3081
36. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function / Poppe K., Glinioer D., Tournaye H. et al. // *Thyroid*. - 2008. - 18:801-802.
37. Thyroid hormone receptors and reproduction / Dittrich R., Matthias W., Beckmann M.W. et al. // *Journal of Reproductive Immunology* 2011. - 90:58-66.
38. Thyroid autoimmunity and female infertility / Poppe K., Velkeniers B., Glinioer D. // *Thyroid International*. - 2008. 4:1-11.
39. Association and predictive accuracy of high TSH serum level sin first trimester and adverse pregnancy outcomes / Schneuer F., Nassar N. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012 – 97:3115–3122.
40. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death / Benhadi N., Wiersinga W. // *Eur J Endocrinol*. – 2009 – 160:985–991
41. Prediction of early pregnancy maternal thyroid impairment in women affected with unexplained recurrent miscarriage / Dal Lago A. et al. // *HumReprod*– 2011 – 26:1324–1330.
42. Hypothyroxinemia and pregnancy / Negro R., Soldin P. // *EndocrPract* 2011; 17: 1-24.
43. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death / Benhadi N., Wiersinga W., Reistma J. // *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985-991.



44. Association between low levels of mannan-binding lectin and markers of autoimmune thyroid disease in pregnancy / Potlukova E., Freiburger T., Trendelenburg M. // PLoS One 2013; 8: p. 817-55.
45. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. / He X., Wang P., Wang Z. // Eur J Endocrinol 2012; 167: 455-464.
46. Thyroid and infertility. / Poppe K., Velkeniers B. // Verh K AcadGeneesk Belg. 2002; 64: 389-399.
47. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. / Raber W., Nowotny P. et al. // Hum Reprod 2003; 18: 707-714
48. In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders. / Scoccia B., Demir H. et al. // Thyroid 2012; 22: 631-636
49. Antithyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions / De Carolis C., Greco E., Guarino M. // Am J Reprod Immunol. - 2004. - Vol. 52. - P. 263-266.
50. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice / Matalon S.T., Blank M., Levy Y. et al. // Human Reproduction. - 2003. - Vol. 18. - N. 5. - P. 1094-1099.
51. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception / R.K. Dhillon-Smith, L.J. Middleton et al. // N Engl J Med, 2019; p. 1316 – 1325
52. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study / Negro R., Mangieri T. et al. // Human Reproduction – 2005 – Vol. 20 -N. 6. – p. 1529–1533.

53. Комплексные эффекты аспартата селена при лечении пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Рустембекова С.А., Ибрагимова Г.А., Михальчик Е.В. // Вестник РГМУ. 2011. №3.
54. Optimal Care of the Pregnant Woman with Thyroid Disease. / Stagnaro-Green A. // J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2619-2622.
55. Guidelines of the American thyroid association the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. // Thyroid. - 2011. - Vol. 21. - P. 1081-1125.
56. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. / Stavreus A. // Front Endocrinol (Lausanne) 2012; 30: 50
57. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. / Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. // Am J Reprod Immunol 2011; 66: 108-114.
58. Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. / Sapin R., D'Herbomez M. // Clin Chem 2003; 49: 1531-1535.
59. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model / Lee Y.L., Ng H.P., Lau K.S. et al. // FertilSteril. - 2009. - Vol. 91. - N. 5. - Suppl. 1. - P. 2104-2109.
60. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer / Zhong Y., Ying Y., Wu H. et al. // In J Med Sci. - 2012. - Vol. 9. - P. 121-125.
61. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. / Kim N., Cho H., Yang K. et al. // Am J Reprod Immunol 2011; 65: 78-87.

62. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes / Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. // J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: E920-E924
63. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. / Vissenberg R., Land J., Van Wely M. et al. // Hum Reprod Update 2011; 17: 605-619.
64. Detection of atrisk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. / Stagnaro-Green A., Roman S., Cobin R. et al. // JAMA 1990; 264: 1422-1425

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение №1. Опубликованные тезисы по теме работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
"Уральский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# СБОРНИК СТАТЕЙ

## ТОМ I

IV Международной научно-практической  
конференции молодых ученых и студентов  
"Актуальные вопросы современной  
медицинской науки и здравоохранения"

IV Всероссийского форума медицинских и  
фармацевтических вузов  
"За качественное образование"

10 - 12 апреля 2019 г.  
г. Екатеринбург

**Пестун Е.М., Джемликханова Л.Х.**  
**ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) У ЖЕНЩИН С**  
**АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии  
Санкт-Петербургский Государственный Университет  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Pestun E.M., Dzhemlikhanova L.H.**  
**SPECIAL ASPECTS OF USING THE IVF (IVF + ICSI) PROGRAMMES FOR**  
**WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

Department of obstetrics, gynecology and reproductology  
Saint Petersburg State University  
Saint-Petersburg, Russian Federation

E-mail: evgeniyap1995@gmail.com

**Аннотация.** В исследовании проведен анализ эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Показано повышение частоты неудач программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при аутоиммунном тиреоидите по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы.

**Annotation.** This article deals the impact of autoimmune thyroiditis on the effectiveness of results and outcomes the IVF (IVF + ICSI) programmes. Has shown the increase of reproductive programmes failures for women with autoimmune thyroiditis.

**Ключевые слова:** репродуктология, аутоиммунный тиреоидит, бесплодие, беременность, экстракорпоральное оплодотворение.

**Keywords:** reproductology, autoimmune thyroiditis, infertility, pregnancy, in vitro fertilization.

#### **Введение**

Заболевания щитовидной железы встречаются в 5-10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [1]. Среди этих заболеваний наиболее часто встречается аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Известно несколько уровней влияния тиреоидных гормонов на регуляцию функции органов женской репродуктивной системы, среди них - модуляция активности фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, регуляция синтеза половых стероидных гормонов; на поверхности ооцитов выявлены специфические рецепторы для связывания с трийодтиронином [2]. Манифестный и субклинический гипотиреоз влияет на развитие недостаточности функции яичников и бесплодия [3]. У женщин с бесплодием распространенность АИТ значительно выше по сравнению с фертильными женщинами в той же возрастной группе [4]. Многочисленными исследованиями установлена связь между аутоиммунным тиреоидитом и неблагоприятными исходами беременности, включая самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, а также повышение уровня ранней неонатальной смертности - как при спонтанной беременности, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Данные о влиянии АИТ на эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) противоречивы.

**Цель исследования** – определение результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с АИТ.

#### **Материалы и методы исследования**

Работа проводилась на базе Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта. В исследование включены 50 историй болезни женщин до 43 лет с подтвержденным диагнозом АИТ, и контрольную группу составили 50 историй болезни женщин в возрасте до 43 лет, не имеющих патологии щитовидной железы, обратившихся на отделение вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия методом ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в 2016-2017 годах. Проводилась оценка уровней тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антимюллерова гормона (АМГ); в исследование включено сравнение количества полученных ооцитов, качественных эмбрионов, перенесённых эмбрионов, средняя толщина эндометрия на момент переноса. Учитывались

полученные данные о наступлении биохимической беременности, родов, а также осложнений беременности. Сравнение полученных данных оценивалось в пакете программного обеспечения SPSS.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

У женщин с подтвержденным диагнозом АИТ средние значения ТТГ составили  $2,42 \pm 0,15$  мкМЕ/л (в контрольной группе  $1,75 \pm 0,13$  мкМЕ/л) ( $p < 0,05$ ), уровень АТ к ТПО составил  $209,87 \pm 54,24$  МЕ/мл (в контрольной группе  $5,66 \pm 0,97$  МЕ/мл) ( $p < 0,05$ ), уровень АМГ  $2,55 \pm 0,56$  нг/мл (в контрольной группе –  $2,66 \pm 0,33$  нг/мл) ( $p = 0,45$ ); у женщин с АИТ количество полученных ооцитов =  $9,8 \pm 0,98$  (в контрольной группе  $8,06 \pm 1,22$ ) ( $p = 0,349$ ), качественных эмбрионов =  $2,0 \pm 0,13$  (в контрольной группе  $2,32 \pm 0,25$ ) ( $p = 0,17$ ), перенесено  $1,73 \pm 0,13$  эмбрионов (в контрольной группе  $1,89 \pm 0,16$ ) ( $p = 0,107$ ), средняя толщина эндометрия на момент переноса  $9,55 \pm 0,29$  мм (группа контроля –  $10,58 \pm 0,33$  мм) ( $p < 0,05$ ). Биохимическая беременность у женщин с АИТ наступила у 30% женщин, в группе контроля биохимическая беременность наступила у 42% женщин ( $p = 0,212$ ). Родами у женщин с АИТ завершились не менее 53% от наступивших беременностей, в группе контроля родами завершились не менее 62% от наступивших беременностей ( $p = 0,408$ ). Эктопическая беременность у женщин с АИТ возникла у 1 из 50 женщин в группе, в группе контроля – у 2 из 50 женщин ( $p = 0,57$ ). Синдром гиперстимуляции яичников у женщин с АИТ наступил у 2 из 50 женщин, у женщин в группе контроля не наблюдалось синдрома гиперстимуляции яичников ( $p = 0,154$ ).

#### **Выводы**

По результатам проведенного исследования не выявлено достоверных отличий по характеристикам циклов стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – количество полученных ооцитов, количество полученных эмбрионов, в том числе оптимального качества; отмечается тенденция к снижению частоты наступления беременности у женщин АИТ по сравнению с женщинами без патологии щитовидной железы. Для уточнения роли АИТ в результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) необходимы дальнейшие исследования на более представительном клиническом материале.

#### **Список литературы:**

1. Т. А. Назаренко. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Т.А. Назаренко – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 176 с.
2. Medenica S. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility / Barad D. Weghofer A. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2015. – Т. 19. – №. 6. – С. 977.
3. Barad D. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? / Barad D. Weghofer A. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2016. – Т. 82. – №. 1. – С. 122-123.

## **Приложение № 2. Участие в конференциях**

Результаты исследования были доложены на 2 конференциях:

1.Всероссийский научный форум студентов с международным участием «Студенческая наука - 2019». Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, 11-12 апреля 2019 года.

Устный доклад «Особенности программ ЭКО (ЭКО + ИКСИ) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом» – диплом 3 степени.

2.ХХІІ Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 20 апреля 2019 года.

Стендовый доклад «Особенности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом» – диплом 2 степени в номинации «Лучший стендовый доклад».

Дипломы приложены далее (на 2 листах):



# ДИПЛОМ



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
Санкт-Петербургский государственный  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ректор,  
главный неонатолог МЗ РФ  
доктор медицинских наук  
профессор  
ИВАНОВ ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ



## 3 степени



*Тютюн Е. М.*

Фамилия, Имя, Отчество победителя (автор, соавтор) секции



*акушерство и гинекология*

секция

ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ СТУДЕНТОВ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«СТУДЕНЧЕСКАЯ НАУКА – 2019»  
11-12/04/2019





ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ДИПЛОМ

II степени

НАГРАЖДАЕТСЯ

*Гестун Евгений Михайлович*

За лучший стендовый доклад клинической тематики  
на XXII Международной медико-биологической  
конференции молодых исследователей  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Н.П. Веселкин  
академик РАН, д.м.н.,  
профессор,  
заведующий кафедрой  
физиологии СПбГУ

*Н.П. Веселкин*

П.К. Яблонский  
д.м.н., профессор,  
декан медицинского  
факультета СПбГУ,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
СПбГУ

*П.К. Яблонский*

Ю.В. Наточин  
академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии СПбГУ

*Ю.В. Наточин*

СПбГУ • 20 апреля 2019